

Efek pemberian *astaxanthin* (*Haematococcus pluvialis*) terhadap ukuran diameter pada model ulkus traumatikus

Anastasia Natasa Aripin¹, Dwi Andriani^{1*}, Meinar Nur Ashrin²

¹Departemen Biologi Oral, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah, Indonesia

²Departemen Prostodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah, Indonesia

*Korespondensi: dwi.andriani@hangtuah.ac.id

Submisi: 24 Februari 2022; Penerimaan: 30 Desember 2022; Publikasi online: 30 Desember 2022

DOI: [10.24198/jkg.v34i3.38504](https://doi.org/10.24198/jkg.v34i3.38504)

ABSTRAK

Pendahuluan: Prevalensi *ulser* rongga mulut di Indonesia tinggi (96,6%). *Astaxanthin* yang berasal dari mikroalga hijau *Haematococcus pluvialis* merupakan salah satu alternatif pengobatan *ulser* karena adanya sifat antioksidan yang tinggi dan efek anti inflamasinya. Tujuan penelitian menganalisis pengaruh efektivitas pemberian *astaxanthin* terhadap selisih ukuran diameter *ulser* hari ke-1 dan hari ke-3 pada model *Ulkus traumatikus*. **Metode:** Sampel 30 ekor tikus putih Wistar dibagi secara acak menjadi 5 kelompok penelitian yang diberi perlakuan *Ulkus traumatikus* kemudian di terapi selama 3 hari sesuai dengan kelompok masing-masing: K- (kelompok kontrol yang diberi basis gel); K+ (kelompok kontrol yang diberi asam hialuronat); P1 (pemberian *astaxanthin* 0,1%); P2 (pemberian *astaxanthin* 0,5%); P3 (pemberian *astaxanthin* 1%). Data hasil penelitian selanjutnya dilakukan uji *one way* ANOVA dan dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* LSD dengan $p=0,05$. **Hasil:** Hasil analisis uji parametrik *One way* ANOVA menunjukkan terdapat perbedaan bermakna ($p<0,05$) diameter *ulser* pada hari ke-1 dan hari ke-3. Uji *Post Hoc* LSD menunjukkan terdapat perbedaan bermakna ($p<0,05$) antara K- ($5,300 \pm 2,832$) dibandingkan dengan K+ ($2,297 \pm 1,045$), P1 ($1,740 \pm 1,168$), P2 ($1,993 \pm 0,738$), dan P3 ($2,448 \pm 1,320$). **Simpulan:** Terdapat pengaruh pemberian *astaxanthin* gel dalam menurunkan selisih diameter *ulser* pada hari ke-1 dan hari ke-3 terhadap proses penyembuhan *Ulkus traumatikus*.

Kata kunci: antiinflamasi; *astaxanthin*; *haematococcus pluvialis*; *ulkus traumatikus*

The effect of astaxanthin (Haematococcus pluvialis) on diameter measurement in traumatic ulcer model

ABSTRACT

Introduction: The prevalence of traumatic ulcers in Indonesia is high (96,6%). *Astaxanthin*, derived from the green microalgae *Haematococcus Pluvialis*, is one of the alternative treatments for ulcer healing due to its potent antioxidant and anti-inflammatory effect. This study aimed to analyze *astaxanthin*'s effectiveness on the difference in the diameter of the ulcer on day 1 and day 3 in a traumatic ulcer model. **Methods:** Samples of 30 Wistar rats were randomly divided into 5 groups which were treated with traumatic ulcers and then treated for 3 days according to their respective groups: K- (control group given gel base); K+ (control group given hyaluronic acid); P1 (application of 0.1% *astaxanthin*); P2 (application of 0.5% *astaxanthin*); P3 (application of 1% *astaxanthin*). The data results were then carried out with one way ANOVA test, and the *Post Hoc* LSD test proceeded with $p=0,05$. **Results:** The statistical parametric test using *One Way* ANOVA showed a significant difference ($p<0,05$) in the diameter ulcer on day 1 and day 3. *Post Hoc* LSD test showed a significant difference ($p<0,05$) between K- ($5,300 \pm 2,832$) compare to K+ ($2,297 \pm 1,045$), P1 ($1,740 \pm 1,168$), P2 ($1,993 \pm 0,738$), and P3 ($2,448 \pm 1,320$). **Conclusions:** There is an effect of giving *astaxanthin* gel in reducing the difference in the diameter of the ulcer on day 1 and day 3 on the healing process of traumatic ulcer.

Keywords: anti-inflammatory; *astaxanthin*; *haematococcus pluvialis*; traumatic ulcer

PENDAHULUAN

Ulser atau ulkus adalah salah satu penyakit di dalam rongga mulut yang banyak dikeluhkan oleh seluruh kalangan masyarakat.¹ Prevalensi terjadinya ulkus dari populasi dunia sebesar 25% dengan trauma merupakan salah satu penyebab yang paling sering terjadi.² Prevalensi terjadinya *ulser* dalam rongga mulut masyarakat Indonesia menurut penelitian Langkir, dkk.³ cukup tinggi yang mengalami lesi traumatik pada 29 subjek penelitian di Kabupaten Minahasa yaitu sebesar 96,6%. Ciri-ciri traumatik *ulser* adalah bentuk menyerupai kawah dengan eksudat fibrinous tergantung level trauma tersebut.⁴ Lesi sekunder berbentuk bulat, bagian tengah berwarna kuning dikelilingi warna putih dengan tepi eritema.⁵ *Ulkus traumatikus* dapat disebabkan oleh trauma fisik seperti menggigit lidah dan trauma mekanik seperti sayap gigi tiruan yang tidak fit.^{6,7}

Ulkus traumatikus yang diakibatkan oleh berbagai trauma tersebut melewati empat fase penyembuhan atau *wound healing* yaitu, fase hemostasis, fase inflamasi, fase proliferasi dan *remodelling*.⁸ Fase hemostasis merupakan awal terjadinya trauma dengan sel yang terlibat adalah platelet atau trombosit. Fase ini diawali dengan proses pembekuan darah untuk mengawali proses penyembuhan luka dengan tujuan untuk menutup luka.⁹ Fase inflamasi terjadi pada hari ke- 0-5 dengan sel yang terlibat adalah makrofag, limfosit, dan neutrofil.¹⁰ Sel yang mendominasi area luka pada hari ke- 3-5 yaitu sel makrofag.⁹ Fase proliferasi terjadi pada hari ke- 3-14 dengan sel yang terlibat adalah makrofag dan trombosit yang akan disubstitusi oleh matriks ekstraseluler dan fibroblas. Fase terakhir yaitu fase remodeling terjadi pada hari ke- 21 sampai 1 tahun dengan sel yang terlibat adalah fibroblas yang berdiferensiasi menjadi *myofibroblast*.¹⁰

Lesi ini memiliki ukuran diameter yang bervariasi tergantung dari derajat trauma yang menjadi penyebabnya. Pada umumnya lesi ini berukuran sekitar 1-8 mm.¹¹ Lesi *ulser* ini dapat sembuh dan mereda selama 7 sampai 10 hari. Obat-obatan yang diberikan untuk meredakan lesi *ulser* dapat berupa topikal analgesik, seperti benzokain untuk mengurangi rasa nyeri.⁷ Salah satu obat yang digunakan untuk *Ulkus traumatikus* adalah kortikosteroid topikal yaitu 0,1% triamcinolone

asetonide sebagai anti inflamasi yang efektif untuk mempercepat pemulihan dan manajemen nyeri *ulser*.¹² Efek samping dari obat ini yaitu, adanya sensasi terbakar, perih, gatal, mengelupas, dan atrofi rongga mulut.¹³ Topikal kortikosteroid yang bertindak untuk menekan respon inflamasi tidak dapat digunakan karena dapat memperlambat fase penyembuhan dan berisiko meningkatkan infeksi sekunder.⁷ Laporan kasus yang dilakukan oleh Amalia, dkk.¹⁴ menunjukkan bahwa penggunaan kortikosteroid dan antibiotik jangka panjang pada pasien yang mengalami lupus eritematosus sistemik dapat menjadi faktor penyebab terjadinya infeksi oportunistik yaitu kandidiasis sehingga banyak ditemukan plak putih di dalam mukosa rongga mulut pasien tersebut.

Pengobatan alternatif untuk penyembuhan *Ulkus traumatikus* diperlukan karena adanya beberapa kontraindikasi dan efek samping obat tersebut. Salah satu alternatif pengobatan dengan menggunakan kandungan bahan alami yang berasal dari sumber daya alam Indonesia yaitu *astaxanthin*.¹⁵ *Astaxanthin* didapatkan dari sumber utama alami alga di perairan Indonesia yaitu mikroalga hijau *Haematococcus pluvialis* dengan kandungan yang tinggi.^{16,17} *Astaxanthin* (3,3'-dihydroxy- β -carotene-4,4'-dione) merupakan sekunder pigmen karotenoid termasuk golongan terpenoid.^{18,19} *Astaxanthin* (AX) memiliki beberapa keunggulan efek yang baik dan aplikasi multifungsional seperti antioksidan, anti inflamasi, antineoplastik, aktivitas immunomodulator, aktivitas *anti-diabetic*, dan aktivitas anti kanker pada rongga mulut.²⁰ *Astaxanthin* memiliki efek antiinflamasi dengan mekanisme kerja menghambat aktivasi Nf-k β serta menghambat mediator sitokin pro-inflamasi pada sel makrofag primer dan sel lipopolisakarida.²¹ *Astaxanthin* dapat menurunkan inflamasi paling baik dibandingkan perlakuan lainnya.²² Menurut penelitian terdahulu oleh Kang *et al.* 25 μ M *astaxanthin* dapat memberikan efek antiinflamasi dan antioksidan pada makrofag yang distimulasi oleh etanol dengan menghambat NF-k β dan mengurangi ROS seluler. Efek antiinflamasi ini yang akan menyebabkan penyembuhan luka semakin cepat dan ukuran luka akan mengecil.²⁵

Penelitian Wibowo *et al.*, krim *astaxanthin* 0,1% sudah menunjukkan efek dalam melindungi kerusakan oksidatif pada jaringan tubuh yang lebih efektif menurunkan keriput sudut mata

dibandingkan estriol. Berdasarkan penelitian Wibowo *et al.*²⁷ disarankan untuk pemberian dosis yang lebih besar, maka pada penelitian ini akan diberikan dosis *astaxanthin* secara topikal dan bertingkat yaitu 0,1; 0,5; dan 1%.²⁷ Masyarakat sering meremehkan *ulser* traumatikus yang sering muncul secara tiba-tiba ini, padahal *ulser* yang diabaikan sampai tidak sembuh atau penyembuhan yang kurang baik dapat menjadi penyakit kronis.²⁸ Latar belakang diatas mendasari penulis untuk tertarik melakukan penelitian lebih lanjut serta mengetahui apakah ada pengaruh pemberian *astaxanthin* (*Haematococcus pluvialis*) terhadap ukuran diameter *ulser* pada model *Ulkus traumatikus*, dimana penelitian ini belum pernah dilakukan sebelumnya.

METODE

Jenis penelitian yang dilakukan pada penelitian ini adalah true experimental laboratorium. Rancangan penelitian ini adalah *randomized subjects post test only control group design*. Besar sampel pada penelitian ini 6 sampel tikus Wistar untuk setiap kelompok sehingga diperoleh sampel keseluruhan adalah 30 sampel tikus Wistar.

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah kandang hewan coba 40x30x14 cm, tempat makanan dan minuman, timbangan tikus merk Kabuto, masker dan *handscoon* steril, cawan porselin, *waterbath*, pinset anatomi merk Arugamed, pinset *cyrurgys* merk Arugamed, gunting kecil, *disposable syringe/spuit* 1 cc merk Terumo, amalgam *stopper* merk Chugata, *burner* dengan spiritus, kaliper digital merk Vernier, kamera digital. Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah makanan tikus, *aquadest*, alkohol 70%, bubuk *astaxanthin* (Shaanxi Sciencarin Bio-Tech), PEG 400 dan 4000, *hyaluronic acid*, kapas, *cotton pellet* steril, *cotton bud* steril, *ketamine* 1 cc/100g BB, *xylazine* 1 cc/100g BB, *povidone iodine* 3-10%.

Pembuatan topikal *astaxanthin* gel yaitu diperoleh dari mikroalga hijau *Haematococcus pluvialis* yang telah diproses menjadi bubuk, didapatkan dari China (*Shaanxi Sciencarin Bio-Tech*). Pembuatan gel dengan cara melelehkan PEG 400 dan PEG 4000 dalam cawan porselin diatas *waterbath* dengan perbandingan 1:2. Basis yang telah mencair/meleleh dituang dalam bubuk *astaxanthin* kemudian diaduk hingga homogen

sampai membentuk massa gel yang halus dan homogen. Sisa basis ditambahkan sedikit demi sedikit sesuai yang diinginkan yaitu *astaxanthin* 0,1; 0,5; dan 1%. Tahap terakhir yaitu gel dikemas dalam wadah yang tertutup rapat.²⁴

Hewan coba dilakukan persiapan terlebih dahulu sampel sebanyak 30 ekor tikus diadaptasikan selama 7 hari dengan diberi makan dan minum teratur, suhu ruangan dengan cukup udara dan penerangan yang cukup. Hewan coba ditimbang dan dicatat berat badannya setelah dilakukan aklimatisasi. Langkah selanjutnya, dilakukan perlakuan pada hewan coba dengan dilakukan anastesi terlebih dahulu menggunakan *ketamine* (0,1 cc/100gr BB) dan *xylazine* (0,1 cc/100gr BB) secara intramuskular. Mukosa bibir bawah tikus dioles dengan *povidone iodine* 3-10% menggunakan *cotton bud* steril. Pembuatan *Ulkus traumatikus* dilakukan trauma thermal yaitu dengan cara mukosa labial bawah tikus dijepit dengan pinset anatomi, kemudian amalgam *stopper* dengan ukuran penampang \pm 2-3 mm dan batas kedalaman antara 0,06-1 mm yang telah dipanaskan diatas spiritus *burner* selama \pm 30 detik–1 menit selanjutnya disentuh selama 1-3 detik pada mukosa labial bawah tikus Wistar. Kemudian dilakukan pengamatan setelah 24 jam hingga 2 hari apakah *ulser* sudah terbentuk atau tidak. *Ulser* ditandai dengan adanya lesi bulat, berwarna putih dengan sentral kekuningan berisi eksudat fibrinosa, dan tepi kemerahan/eritema.²⁹

Pemberian topikal gel pada masing – masing kelompok penelitian kelompok kontrol negatif yang diberi basis gel (K-), kelompok kontrol positif yang diberi *hyaluronic acid* (K+), kelompok perlakuan 1 yang diberi gel *astaxanthin* 0,1% (P1), kelompok perlakuan 2 yang diberi gel *astaxanthin* 0,5% (P2), kelompok perlakuan 3 yang diberi gel *astaxanthin* 1% (P3) sebanyak 0,1 mg diaplikasikan pada model *ulser* sehari 3x selama 3 hari menggunakan *cotton bud* steril dan didiamkan selama beberapa menit (\pm 1 menit) agar gel terserap dengan baik.

Parameter pada penelitian ini adalah ukuran diameter *ulser* pada model *Ulkus traumatikus*. Seluruh tikus dianastesi terlebih dahulu menggunakan *ketamine* dan *xylazine* sebelum dilakukan pengukuran. Pengukuran luka *ulser* berbentuk oval dengan teknik pengukuran luas (panjang x lebar) menggunakan kaliper digital dalam satuan mm pada hari ke-1 dan hari ke-3.

Ukuran panjang diukur dengan ukuran terbesar dari sisi kanan ke sisi kiri, ukuran lebar diukur dengan ukuran terbesar dari sisi atas ke sisi bawah.³⁰

Pelaksanaan penelitian dilakukan pada bulan September–Oktober 2021 yang berlokasi di Laboratorium Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah, Laboratorium Hewan Coba Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah, Laboratorium Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah Surabaya. Penelitian ini telah disetujui oleh komisi etik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah dengan nomor kode etik: S.Ket/026/KEPK-FKGUHT/X/2021.

HASIL

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efektivitas pemberian *astaxanthin* pada 5 kelompok penelitian dari hasil selisih diameter *ulser* pada hari

ke-3 dan hari ke-1. (Tabel 1). Data yang diperoleh ditabulasi dan dilakukan analisis statistik deskriptif. Data hasil penelitian ini dilakukan menggunakan analisis statistik (uji hipotesis) dengan taraf kemaknaan 95% ($p=0,05$) dan diolah menggunakan program IBM SPSS Statistic 25.0.

Hasil uji statistik pada tabel 2 dapat diketahui bahwa kelompok K- memiliki selisih ukuran diameter H3-H1 yang paling besar, sedangkan kelompok P1 menunjukkan memiliki selisih ukuran diameter H3-H1 yang paling kecil.

Selanjutnya dilakukan uji normalitas dengan Shapiro Wilk dan uji homogenitas dengan *Levene Statistic*. Hasil data penelitian pada tabel 3 dan tabel 4 menunjukkan bahwa data terdistribusi normal dan homogen.

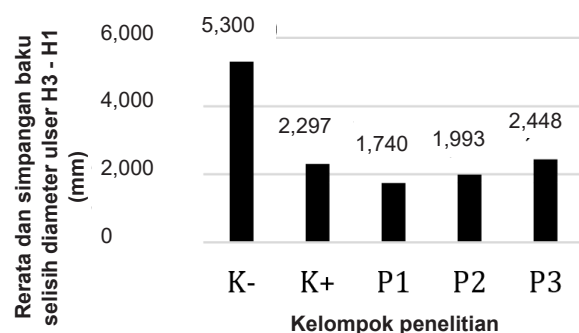
Tabel 6 menunjukkan bahwa hasil uji *Post Hoc* LSD didapatkan nilai signifikansi $p<0,05$ yang menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada

Tabel 1. Nilai selisih ukuran diameter *ulser* H3 - H1 (mm) tiap kelompok perlakuan per hari

Sampel	Kelompok K-			Kelompok K+			Kelompok P1			Kelompok P2			Kelompok P3		
	H-1	H-3	Selisih	H-1	H-3	Selisih	H-1	H-3	Selisih	H-1	H-3	Selisih	H-1	H-3	Selisih
1	6.6	10.2	3.57	3.92	7.41	3.48	4.95	8.27	3.32	6.03	7.25	1.22	3.76	8.56	4.89
2	6.21	7.26	1.05	2.46	6.21	3.75	4.14	7.16	3.03	4.57	6.85	2.28	2.3	4.83	2.53
3	2.59	7.7	5.11	4.54	6.4	1.86	5.61	6.61	0.99	3.76	6.8	3.04	2.87	5.5	2.63
4	4.9	11.6	6.69	3.77	5.6	1.84	5.52	5.92	0.4	2.06	4.59	2.53	3.13	5	1.87
5	1.88	11.3	9.37	2.26	3.8	1.54	3.62	4.94	1.32	1.74	3.36	1.62	5.56	7.19	1.63
6	2.04	8.05	6.01	5.24	6.55	1.31	5.53	6.9	1.38	5.27	6.54	1.27	1.52	2.66	1.14
Rerata			5.300			2.297			1.740			1.993			2.448

Tabel 2. Rerata dan simpangan baku selisih diameter *ulser* H3 - H1 (mm)

Kelompok	n	Rerata ± Standar Deviasi
K-	6	5,300 ± 2,832
K+	6	2,297 ± 1,045
P1	6	1,740 ± 1,168
P2	6	1,993 ± 0,738
P3	6	2,448 ± 1,320



Grafik 1. Grafik perbandingan tiap kelompok uji penelitian

Tabel 3. Hasil uji normalitas selisih ukuran diameter *ulser* H3 - H1 pada model *ulkus traumatikus*

Kelompok	Shapiro-Wilk (Nilai-p)
K-	0,992*
K+	0,088*
P1	0,285*
P2	0,492*
P3	0,217*

* $p<0,05$

Tabel 4. Hasil uji homogenitas selisih ukuran diameter *ulser* H3 - H1 pada model *ulkus traumatikus*

Variabel	<i>Levene Statistic</i>	Nilai-p
Selisih diameter	2,221	0,096*

Tabel 4. Hasil uji homogenitas selisih ukuran diameter *ulser* H3 - H1 pada model *ulkus traumatikus*

Variabel	Nilai-p
Selisih Diameter	0,005*

* $p<0,05$: ada perbedaan signifikan.

kelompok K- dengan kelompok K+, P1, P2, dan P3. Nilai signifikansi $p > 0,05$ menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna pada kelompok K+ dengan kelompok P1, P2, dan P3; kelompok P1 dengan kelompok P2 dan P3; kelompok P2 dengan kelompok P3.

PEMBAHASAN

Astaxanthin yang bersumber dari *Haematococcus pluvialis* ini memiliki keunggulan berupa sifat antioksidan yang tinggi, memiliki sifat anti inflamasi, mampu meningkatkan respon imun, dan mampu menunjang berbagai penyakit degeneratif.³¹ *Ulkus traumatikus* merupakan lesi sekunder dengan hilangnya lapisan epitelium sampai melebihi membrana basalis dan lamina propia yang disertai dasar kekuningan dengan berbagai ukuran dan variasi.³² Penelitian ini menggunakan hewan coba yaitu *Rattus norvegicus strain*

Wistar jantan dengan berat badan ± 200 -250 gram sebanyak 30 ekor tikus Wistar dengan jumlah 5 kelompok penelitian dan telah melewati uji etik.³³ Alasan *Rattus norvegicus strain* Wistar digunakan sebagai hewan coba yaitu karena tikus ini merupakan mamalia yang memiliki metabolisme mirip manusia, secara hormonal lebih stabil dibandingkan dengan tikus putih betina, memiliki anatomi dan fisiologi yang mirip dengan manusia.³⁴ Selisih ukuran diameter dari hari ke-3 menuju hari ke-1 yang kecil menunjukkan bahwa pembesaran diameter *ulser* yang kecil dari hari ke-1 menuju hari ke-3. Pembesaran yang terlalu besar atau terlalu meningkat menunjukkan adanya luka yang terlalu besar dimana inflamasi yang terlalu lama pada area luka dapat menyebabkan jaringan menjadi rusak.³⁵

Hasil data penelitian menunjukkan bahwa kelompok kontrol tanpa pengobatan dan hanya diberikan basis gel (K-) memiliki rerata diameter *ulser* yang meningkat dari hari ke-1 menuju hari ke-3. Hasil penelitian ini sesuai dengan teori yaitu pada hari ke-1 dan hari ke-3 masih termasuk proses inflamasi yang terjadi setelah terjadinya trauma sampai hari ke-5 pasca terjadinya luka, sehingga terjadi pembesaran diameter *ulser* dengan respon peradangan yang ditandai dengan gejala klinis *cardinal symptoms*.¹⁰ Penelitian ini didapatkan pula gambaran klinis *ulser* hari ke-3 yang ditandai adanya respon peradangan

yaitu *ulser* yang semakin membesar, dilapisi pseudomembran berwarna putih kekuningan, dan dikelilingi area kemerahan. Hal ini sesuai dengan teori yaitu pembentukan jaringan granulasi yang masih sedikit dikarenakan adanya sel *fibroblas* yang berada di sekitar area luka baru mulai untuk distimulasi untuk melaksanakan tugasnya yaitu berproliferasi.³⁶

Berdasarkan analisis data, hasil penelitian rerata selisih ukuran diameter pada hari ke-3 dan hari ke-1 menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara K- dengan K+. Hasil rerata selisih ukuran diameter *ulser* menunjukkan bahwa pada kelompok K+ memiliki selisih diameter *ulser* yang lebih kecil dibandingkan kelompok K-. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian asam hialuronat efektif dalam memberikan pengaruh pada proses penyembuhan luka yang lebih baik. Asam hialuronat memiliki mekanisme aktivasi meningkatkan proses penyembuhan luka dan memicu peningkatan migrasi sel-sel inflamasi.³⁴

Berdasarkan analisis data, hasil penelitian rerata selisih ukuran diameter pada hari ke-3 dan hari ke-1 menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara K- dengan P1, P2, P3. Hasil rerata selisih ukuran diameter *ulser* menunjukkan bahwa pada kelompok P1, P2, dan P3 memiliki selisih diameter *ulser* yang lebih kecil dibandingkan kelompok K-. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian *astaxanthin* efektif dalam memberikan pengaruh pada proses penyembuhan *ulser*. Cara *astaxanthin* menurunkan inflamasi adalah dengan menekan level peradangan dan mempercepat fase inflamasi sehingga proses penyembuhan luka menjadi lebih baik.²³

Berdasarkan analisis data, hasil penelitian rerata selisih ukuran diameter pada hari ke-3 dan hari ke-1 menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara K+ dengan P1, P2, P3. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa baik pemberian *astaxanthin* maupun asam hialuronat memiliki efek yang sama dalam proses penyembuhan *ulser*. Oleh karena itu pada penelitian Wu *et al.*³⁷ karena *astaxanthin* masih kurang stabil yang dapat menghasilkan bioavailabilitas yang rendah sehingga *astaxanthin* dapat digabungkan ke dalam nanopartikel hyaluronan hidrofilik dimana menunjukkan efek reparatif yang lebih kuat.³⁷

Berdasarkan analisis data, hasil penelitian rerata selisih ukuran diameter menunjukkan tidak

ada perbedaan bermakna antara P1 dengan P2 dan dengan P3. Hasil rerata selisih ukuran diameter *ulser* menunjukkan bahwa pada kelompok P1 memiliki selisih diameter *ulser* yang lebih kecil dibandingkan kelompok P2 dan P3. Hasil rerata tersebut juga menunjukkan bahwa semakin kecil dosis *astaxanthin* yang diberikan maka semakin kecil pula selisih rerata diameter *ulser*nya. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian *astaxanthin* dosis 0,1; 0,5; dan 1% memiliki efek yang sama.

Berdasarkan hal tersebut dapat disimpulkan bahwa dosis *astaxanthin* 0,1% (P1) lebih baik digunakan karena semakin sedikit dosis obat yang akan diserap oleh tubuh. Hal tersebut dimana kelompok P2 dan P3 dengan dosis *astaxanthin* yang lebih tinggi memiliki efek yang sama diduga diakibatkan adanya kejenuhan metabolisme hepatic *astaxanthin* yang dapat menurunkan efektivitas obat. Hal tersebut dapat diasumsikan pula karena bahan *astaxanthin* memberikan efek lain bagi hewan coba. Hal ini juga diduga dipengaruhi oleh faktor-faktor yang tidak diteliti seperti kondisi imunitas tikus yang memengaruhi absorpsi kandungan zat aktif *astaxanthin*.³⁹

Hasil data penelitian menunjukkan bahwa dosis *astaxanthin* yang paling kecil, yaitu *astaxanthin* 0,1% lebih baik dalam proses penyembuhan luka dibandingkan kelompok K-, K+, P2, dan P3. Berdasarkan data hasil penelitian tersebut dimana dosis *astaxanthin* yang semakin kecil memberikan pengaruh untuk penyembuhan luka yang lebih baik, hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Pratiwi²⁶ yang mengamati pemberian kombinasi *astaxanthin* dan vitamin E sebagai antiinflamasi menggunakan dosis *astaxanthin* 0,72 mg/kgBB; 1,44 mg/kgBB; 2,88 mg/kgBB. Penelitian tersebut didapatkan hasil paling efektif pada *astaxanthin* dosis terkecil dalam memberikan efek anti inflamasi dengan cara menekan neutrofil.²⁶

Dosis berbeda pada *astaxanthin* 0,1; 0,5; dan 1% memiliki efek yang sama diduga akibat adanya perbedaan stabilitas bahan pada saat proses pembuatan topikal gel. Hal ini diungkapkan oleh Lin *et al.* yang menyatakan bahwa stabilitas bahan *astaxanthin* dipengaruhi oleh beberapa hal yaitu, suhu dan faktor lingkungan paling berpengaruh dapat mengakibatkan degradasi *astaxanthin*.⁴⁰ Zhou *et al.* juga menyatakan bahwa *astaxanthin*

dapat menjadi tidak stabil, mudah terdegradasi, dan reaksi kimia mudah terjadi.³⁸

Berdasarkan hasil dan pembahasan tersebut, dapat diketahui bahwa *astaxanthin* sebenarnya lebih baik dibandingkan asam hialuronat. Hal ini diakibatkan karena kelebihan bahan alami *astaxanthin* yang memiliki sifat antioksidan yang tinggi dan dapat memodulasi respon imun.²⁰ Asam hialuronat yang merupakan salah satu topikal kortikosteroid dapat menekan respon inflamasi dan meningkatkan infeksi sekunder.⁷

Hal ini berbeda dengan *astaxanthin* yang memiliki kelebihan yaitu sebagai immunomodulator dengan cara meningkatkan kadar sel imun.²⁰ Tujuan perawatan penyembuhan luka ini adalah pengurangan waktu proses inflamasi sehingga proses inflamasi semakin dipercepat karena apabila dalam fase inflamasi ini terjadi berlarut-larut dapat menghasilkan ROS yang tidak baik bagi tubuh.³⁵ Oleh karena itu berdasarkan hasil data penelitian dan pembahasan bahwa *astaxanthin* dapat memberikan pengaruh dalam proses penyembuhan luka.

SIMPULAN

Pemberian pengobatan secara alami *astaxanthin* (*Haematococcus pluvialis*) dengan dosis 0,1; 0,5; dan 1% berpengaruh terhadap penyembuhan *Ulkus traumatikus* pada model *Ulkus traumatikus* yang ditandai dengan adanya penurunan selisih ukuran diameter *ulser* pada hari ke-3 dan hari ke-1 pada 5 kelompok penelitian tikus. Dosis *astaxanthin* 0,1% lebih baik digunakan sebagai obat antiinflamasi *Ulkus traumatikus* dibandingkan dosis *astaxanthin* 0,5 dan 1% .

DAFTAR PUSTAKA

1. Fadhila FN, Karsini I, Nafi'ah. Efektivitas pemberian ekstrak ikan haruan (*channa striata*) terhadap jumlah neutrofil pada proses penyembuhan *Ulkus traumatikus* rattus novgicus strain wistar. Dent J Ked Gigi. 2018;12(2):89–97.
2. Manoppo SKP, Anindita PS, Hutagalung B. Gambaran ulkus traumatik pada mahasiswa pengguna alat ortodontik cekat di Program Studi Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi.

- J E-GIGI. 2013;1(2):1–9. DOI: [10.35790/eg.1.2.2013.3135](https://doi.org/10.35790/eg.1.2.2013.3135)
3. Langkir A, Pangemanan DHC. Mintjelungan CN. Gambaran lesi traumatik mukosa mulut pada lansia pengguna gigi tiruan sebagian lepasan di panti werda Kabupaten Minahasa. J E-GiGi. 2015; 3(1). DOI: [10.35790/eg.3.1.2015.6405](https://doi.org/10.35790/eg.3.1.2015.6405)
 4. DeLong L, Burkhart NW. General and Oral Pathology for the Dental Hygienist 2nd ed. Wolters Kluwer Health. 2012. p. 50-1, 333-4.
 5. Wulandari DT, Karsini I, Mulawarmanti D. Pengaruh pemberian ekstrak etanol daun mangrove api-api putih (*avicennia alba*) terhadap kesembuhan *Ulkus traumatikus*. Dent J Ked Gi. 2015;9(1):91-100.
 6. Khairiati, Martalinda W, Bakar A. *Ulkus traumatikus* disebabkan trauma mekanik dari sayap gigi tiruan lengkap (laporan kasus). J B-Dent. 2014;1(2):112–7. DOI: [10.33854/JBDjbd.6](https://doi.org/10.33854/JBDjbd.6)
 7. Myers SL, Curran AE. General and Oral Pathology for Dental Hygiene Practice. F.A Davis Company. 2014. p. 45-6.
 8. Larjava H. Oral Wound Healing: Cell Biology and Clinical Management. Wiley Blackwell. 2012. p. 43.
 9. Destri C. Potensi *jatropha multifida* terhadap jumlah fibroblas pada aphthous ulcer mukosa mulut tikus. J Biosains Pascasarjan. 2017;19(1):14–26. DOI: [10.20473/jbp.v19i1.2017.14-26](https://doi.org/10.20473/jbp.v19i1.2017.14-26)
 10. Primadina N, Basori A, Perdanakusuma DS. Proses penyembuhan luka ditinjau dari aspek mekanisme seluler dan molekuler. Qanun Med. 2019;3(1):31–43. DOI: [10.30651/jqm.v3i1.2198](https://doi.org/10.30651/jqm.v3i1.2198)
 11. Bakar A, Martalinda W, Khairiati. *Ulkus traumatikus* disebabkan trauma mekanik dari sayap gigi tiruan lengkap. J B-Dent 2014;1(2):112-7.
 12. Budi DTW. Efek Salep Ekstrak Herba Meniran (*Phyllanthus Niruri* L.) Dibandingkan dengan Triamcinolone Acetonide 0.1% terhadap Proses Penyembuhan Luka Sayat Mukosa Rongga Mulut Tikus Wistar Jantan secara Histopatologi. Thesis, Universitas Kristen Maranatha, Bandung. 2017. p. 1-3.
 13. Skidmore-Roth L. Mosby's 2014 Nursing Drug Reference 27th ed. Mosby Elsevier. 2014; p. 40-3.
 14. Amalia T, Setiadhi R. Kandidiasis pada anak dengan lupus eritematosus sistemik disertai ko-infeksi tuberkulosis. J Ked Gi. 2019;31(3):201–206. DOI: [10.24198/jkg.v31i3.23361](https://doi.org/10.24198/jkg.v31i3.23361)
 15. Zhang Z, Wang B, Hu Q, Sommerfeld M, Li Y, Han D. A new paradigm for producing *astaxanthin* from unicellular green alga *Haematococcus pluvialis*. Biotechnol Bioengineer. 2016;113(10):2088-99. DOI: [10.1002/bit.25976](https://doi.org/10.1002/bit.25976)
 16. Wong YK, Ho YH, Ho KC, Lai YT, Tsang PM, Chow KP, Yau YH, Choi MC, Ho RS. Effect of light intensity, illumination cycles on microalgae *haematococcus pluvialis* for producing of *astaxanthin*. J Marine Bio Aquaculture. 2016;2(2):1-6. DOI: [10.15436/2381-0750.16.1083](https://doi.org/10.15436/2381-0750.16.1083)
 17. Ambati RR, Siew MP, Sarada R, Ravishankar GA. *Astaxanthin*: sources, extraction, stability, biological activities and its commercial applications. Marine Drugs. 2014; 12(1):128–52. DOI: [10.3390/md12010128](https://doi.org/10.3390/md12010128)
 18. Butler TO, Gordon JM, Raymond C, Michele SS, John GD. Media screening for obtaining *haematococcus pluvialis* red motile macrozooids rich in *astaxanthin* and fatty acids. Marine Drugs. 2018;7(1):2. DOI: [10.3390/biology7010002](https://doi.org/10.3390/biology7010002)
 19. Shah MMR, Liang Y, Cheng JJ, Daroch M. *Astaxanthin*-producing green microalgae *Haematococcus pluvialis*: from single cell to high value commercial products. Frontiers in Plant Science. 2016. p. 7, 28, 531.
 20. Mularczyk M, Michalak I, Marycz K. *Astaxanthin* and other nutrients from *haematococcus pluvialis*-multifunctional applications. Marine Drugs. 2020;18(459):1–22. DOI: [10.3390/md18090459](https://doi.org/10.3390/md18090459)
 21. Speranza L, Pesce M, Patruno A, Franceschelli S, de Luttis MA, Grilli A. *Astaxanthin* treatment reduced oxidative induced pro-inflammatory cytokines secret in U937: SHP-1 as a novel biological target. Marine Drugs. 2012;10(4):890-899. DOI: [10.3390/md10040890](https://doi.org/10.3390/md10040890)
 22. Enjelina M, Ilmiawan MI, Bangsawan PI. Uji antiinflamasi kombinasi *astaxanthin* dan vitamin c terhadap jumlah neutrofil dan limfosit pada tikus putih galur wistar yang diinduksi karagenin. J Cerebellum. 2015;1(2):139-50.

23. Ekasari DP, Nugraha RH. Efek *astaxanthin* pada angiogenesis dan jaringan granulasi luka bakar. Maj Kes Fak Ked Univ Braw. 2020;7(2):1-12. DOI: [10.21776/ub.majalahkesehatan.2020.07.02.8](https://doi.org/10.21776/ub.majalahkesehatan.2020.07.02.8)
24. Damaiyanti WD. Ekspresi high mobility group box 1 pada *Ulkus traumatikus* tikus wistar dengan terapi ekstrak teripang emas. J PDGI. 2015;64(2):95-99.
25. Kang H, Lee Y, Bae M, Park YK, Lee JY. *Astaxanthin* inhibits alcohol-induced inflammation and oxidative stress in macrophages in a sirtuin 1-dependent manner. J Nutrition Biochemis. 2020;85:108477. DOI: [10.1016/j.jnutbio.2020.108477](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108477)
26. Pratiwi MD. Uji efek antiinflamasi kombinasi *astaxanthin* dan vitamin e terhadap hitung jenis neutrofil dan limfosit tikus putih galur wistar yang diinduksi karagenin. J Mahasis PSPD FK UnivTanjungpura. 2015;3(1).
27. Wibowo DA, Malik DA, Indrayanti ES, Himbawani M, Susanto RSD, Buditjahjono S. Uji banding manfaat krim estriol 0,1% dan krim *astaxanthin* 0,1% terhadap keriput kulit sudut mata pada pria. Media Med Muda. 2016;1(1):45–55.
28. Mendrofa AN, Karsini I, Mulawarmanti D. Pengaruh pemberian ekstrak daun mangrove (*avicennia marina*) terhadap kesembuhan *Ulkus traumatikus*. Dent J Ked Gi. 2014;8(1):43–50.
29. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations 7th ed. Elsevier. 2017. p. 23-27.
30. Azmi S. Analisis Citra Sebagai Penilai Status Luka Berdasarkan Pushtool. Skripsi Fakultas Teknik Universitas Sumatera Utara. 2019.
31. Firmansyah A, Winingsih W, Ababel ZV, Nurmeilasari N, Setiasih A. Produksi *astaxanthin* dari mikroalga *haematococcus pluvialis* menggunakan ekstraksi karbon dioksida superkritikal yang dimodifikasi. J Sains Teknol Farmasi Ind. 2019;8(2):13–28.
32. Pramono A, Adiwirno B, Mayasari L. Efektivitas Pemberian Ekstrak Gel Belimbing Manis (*Averrhoa carambola* Linn) terhadap Kesembuhan *Ulkus traumatikus* Studi In Vivo terhadap Mukosa Tikus (Strain Wistar). Prosiding Seminar Nasional Publikasi Hasil-Hasil Penelitian Dan Pengabdian Masyarakat 2017. p. 39–44.
33. Komisi Nasional Etik Penelitian Kesehatan (KNEPK). Pedoman Nasional Etika Penelitian Kesehatan. Departemen Kesehatan Jakarta. 2017.
34. Rahmawati A, Pargaputri AF, Karsini I. Pengaruh pemberian ekstrak alga coklat jenis *sargassum* sp. terhadap jumlah makrofag pada proses penyembuhan *Ulkus traumatikus*. Dent J Ked Gi. 2018;12(1):72–81.
35. Ghatak S, Maytin EV, Mack JA, Hascall VC, Atanelishvili I, Rodriguez RM, Markwald RR, Misra S. Roles of proteoglycans and glycosaminoglycans in wound healing and fibrosis. Int J Cell Bio. 2015;2015:1-20. DOI: [10.1155/2015/834893](https://doi.org/10.1155/2015/834893)
36. Sa'adah N, Hendarti HT, Prehananto H, Soebadi B, Pertiwi EP, Adriansyah AA. The effect of basil leaves extract gel to traumatic ulcer area in rattus norvegicus. J Kes Gi. 2020;8(1):11–15. DOI: [10.31983/jkg.v8i1.6701](https://doi.org/10.31983/jkg.v8i1.6701)
37. Wu JY, Wu YC, Chen IF, Wu YL, Chuang CW, Huang HH, Kuo SM. Reparative effects of *astaxanthin*-hyaluronan nanoaggregates against retrorsine-ccl4-induced liver fibrosis and necrosis. Molecules. 2018;23(726):1-14. DOI: [10.3390/molecules23040726](https://doi.org/10.3390/molecules23040726)
38. Zhou T, Wang X, Ju Y, Shi C, Kan G. Stability Application and Research of *Astaxanthin* Integrated Into Food. ACMME. 2018. p.1-5
39. Rubaikah. Pengaruh Gel Getah Buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) Terhadap Jumlah Neutrofil Pada Proses Penyembuhan *Ulser* Traumatik Mukosa Labial Tikus Putih (*Rattus novergicus*). Skripsi Program Studi Sarjana Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya Malang. 2018.
40. Lin SF, Chen YC, Chen RN, Chen LC, Ho HO, Tsung YH, Sheu MT, Liu DZ. Improving the stability of *astaxanthin* by microencapsulation in calcium alginate beads. Plos One. 2016;11(4):1-10. DOI: [10.1371/journal.pone.0153685](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153685)